

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/072509 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 5/22**,  
11/21

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/00708**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Januar 2002 (24.01.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
101 03 708.2 26. Januar 2001 (26.01.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WEGNER, Christoph**  
[DE/DE]; Weinstr. 6J, 67281 Kirchheim (DE). **JOHN,**  
**Michael** [DE/DE]; Maulbeerweg 12, 67245 Lamsheim  
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-**  
**SELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **THERMAL ISOMERIZATION OF LYCOPENE**

(54) Bezeichnung: **THERMISCHE ISOMERISIERUNG VON LYCOPIN**

(57) Abstract: The invention relates to a method for the thermal isomerization of a mixture of all-E-lycopene and its Z-isomers in any combination, producing an increase in the all-E content. Said method is characterized in that the isomerization takes place in a polar solvent, in which lycopene is poorly soluble.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur thermischen Isomerisierung einer Mischung von all-E-Lycopin und seiner Z-Isomere in beliebiger Zusammensetzung unter Steigerung des all-E-Anteils, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Isomerisierung in einem polaren Lösungsmittel stattfindet, in dem Lycopin nur schwer löslich ist.

WO 02/072509 A1

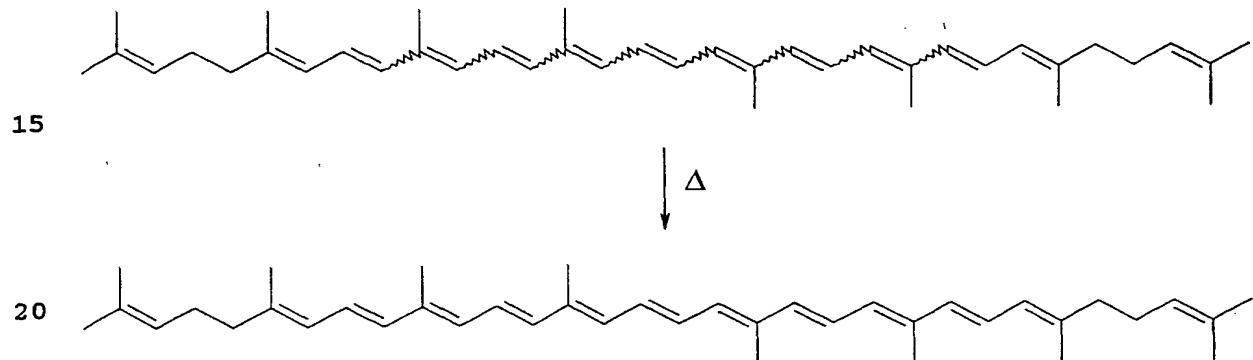
## Thermische Isomerisierung von Lycopin

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur thermischen Isomerisierung einer Mischung von all-E-Lycopin und seiner Z-Isomere in beliebiger Zusammensetzung. Lycopin ist ein Carotinoid, das natürlich u.a. in der Tomate vorkommt.

10



Es gibt bis heute keine Methode, mit der man ein Gemisch von Z-Isomeren oder auch einzelne Z-Isomere von Lycopin effizient in die all-E-Form überführen kann. Versuche dieses photochemisch oder thermisch zu tun, führen stets zu einem Gemisch verschiedener Lycopin-Isomere.

30 Die verstärkte Bildung von Z-Isomeren bei den bisherigen Versuchen, Lycopin photochemisch oder thermisch in die all-E-Form zu überführen, ist darauf zurückzuführen, dass das Lycopinmolekül stark S-förmig verdrillt ist. Somit gewinnt das Lycopin als all-E-Isomer nur einen geringen thermodynamischen Energievorteil, der bei Carotinoiden, die planare Konformation besitzen, signifikant höher liegt als bei den entsprechenden Z-Isomeren. Diese lassen sich dann oft thermisch in die all-E-Form isomerisieren (z.B. Astaxanthin). Lycopin, welches diesen Energievorteil der all-E-Form nicht besitzt, bildet daher ein Isomerengleichgewicht, in dem all-E-Lycopin im Vergleich zu den vielen möglichen Z-Isomeren eine energetisch nahezu gleichberechtigte Isomerenform ist, mit der Folge stark sinkender all-E-Werte bei Isomerisierungsversuchen (abfallend bis Erreichen des Gleichgewichts).

45 Bei der Synthese von Lycopin entstehen bis zu 50 % Z-Isomere, was darauf zurückzuführen ist, dass das eingesetzte C<sub>15</sub>-Phosphonium, welches zweimal an C<sub>10</sub>-Dialdehyd angeknüpft wird, ein E/Z-Ver-

Verhältnis von 4 : 1 besitzt und der ebenfalls eingesetzte C<sub>10</sub>-Dialdehyd ein E/Z-Verhältnis von 96 : 4 bis 97 : 3 aufweist.

Im weiteren versteht man unter E/Z-Lycopin, all-E-Lycopin mit einem beliebigen Anteil an Z-Isomeren.

Aus diesem Grund setzen alle beschriebenen Synthesen von all-E-Lycopin (z.B. EP 895 997, EP 382 067) darauf, schon während der Synthese die Bildung von Z-Isomeren zu verhindern. Möglich ist dies nur durch aufwendige Synthesen, in die teilweise auch E-isomerenreine, teure Bausteine eingebracht werden müssen.

In der EP 382 067 ist ein Verfahren beschrieben, nach dem C<sub>15</sub>-Phosphoniumsalze niederer Alkansäuren als Zwischenprodukte hergestellt werden, da die Salze starker Säuren grundsätzlich schlechte E/Z-Selektivitäten und geringe Ausbeuten von Lycopin ergeben. Die Salze der Alkansäuren müssen vor der abschließenden Wittig-Olefinierung in einem aufwendigen Verfahren mittels Anionenaustausch wieder in die Chloride überführt werden. Zur Erzielung eines hohen E/Z-Verhältnisses im Lycopin ist zusätzlich eine Abtrennung von (Z)-Anteilen des Phosphoniumsalzes durch Kristallisation erforderlich.

Aufgabe der Erfindung war es eine effiziente Isomerisierungsmethode der Z-Form in die all-E-Form zu entwickeln, die die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile nicht aufweist sowie den Einsatz der kostengünstigeren E/Z-Synthesebausteine ermöglicht.

Erfindungsgemäß gelöst wurde die Aufgabe durch ein Verfahren zur thermischen Isomerisierung einer Mischung von all-E-Lycopin und seiner Z-Isomere in beliebiger Zusammensetzung unter Steigerung des all-E-Anteils, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Isomerisierung in einem polaren Lösungsmittel stattfindet, in dem Lycopin nur schwer löslich ist.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur thermischen Isomerisierung von all-E-Lycopin und seinen Z-Isomeren in beliebiger Zusammensetzung unter Steigerung des all-E-Anteils, dadurch gekennzeichnet, dass die Isomerisierung in einem polaren Lösungsmittel stattfindet.

Die bisherigen Versuche, Lycopin zu isomerisieren, wurden stets in Lösungen durchgeführt. Da die thermodynamische Stabilität des all-E-Isomeren des Lycopins durch eine sehr verdrehte Konformation aber hier keinen oder nur einen verschwindend

geringen energetischen Vorteil hat, stellte sich stets ein Gemisch von vielen Z-Isomeren ein.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine Suspension von  
5 Lycopin in einem polaren Lösungsmittel, in dem Lycopin nur schwer löslich ist eingesetzt.

Als polare Lösungsmittel werden Alkohole, wie C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkohole, Diole, Polyole, Amide, Carbonate, Sulfoxide oder Wasser ein-  
10 gesetzt.

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkohole sind beispielsweise Methanol, Ethanol, Ethylenglykol, Glycerin, Propanol, Isopropanol, Butanol, tert.-Butanol, Pentanol, Hexanol, Heptanol oder Octanol, vorzugsweise werden  
15 Methanol, Ethanol oder Butanol eingesetzt. Als Diol kann beispielsweise Ethylenglykol eingesetzt werden. Unter Polyolen versteht man beispielsweise Polyethylenglykol. Amide sind beispielsweise Formamid, Acetamid, Methylformamid, Methylacetamid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder  $\gamma$ -Butyrolacton. Unter  
20 Carbonaten versteht man beispielsweise Ethylencarbonat oder Propylencarbonat. Als Sulfoxid kann beispielsweise Dimethylsulfoxid verwendet werden.

Der Effekt, dass all-E-Lycopin sehr viel besser kristallisiert  
25 als die Z-Isomere wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren in einem Lösungsmittel, in dem sich Lycopin fast nicht löst ausgenutzt. Hierzu muß das Lösungsmittel so polar sein, dass sich die Z-Isomere kaum in Lösung aufhalten können, sondern durch Oberflächenaffinität sich als amorphe bzw. ölige Schicht um die  
30 all-E-Kristalle legen. In diesem Fall ist bei ausreichend hoher Temperatur eine selektive Isomerisierung der Z-Isomere in dieser Schicht möglich, da die im Kristall gebundenen all-E-Isomere eine wesentlich höhere Isomerisierungsaktivierungsenergie besitzen. Durch die lokale Nähe zu den all-E-Kristallen wird ein im stetig  
35 dynamischen Isomerisierungsprozess immer wieder zufällig entstehendes all-E-Isomer sofort in den Kristall integriert und damit einer Rückisomerisierung in eine Z-Form entzogen. In Summe kann man das Isomerisierungsgleichgewicht so zum all-E-Isomer hin verschieben.

40

Vorzugsweise sollte die Löslichkeit von Lycopin bei Raumtemperatur unter 0,1 % liegen. Die Isomerisierungstemperatur liegt zwischen 40 und 180°C, vorzugsweise zwischen 60 und 120°C. Die Isomerisierung kann sowohl unter Normaldruck als auch unter  
45 Druck; vorzugsweise bei Drücken von 1 bis 6 bar durchgeführt werden.

• Zur Herstellung einer Suspension von Lycopin in einem polaren Lösungsmittel, in dem sich Lycopin nur schwer löst, wird direkt nach der Wittig-Reaktion per destillativem Lösungsmittelaustausch auf dieses Lösungsmittel umgestellt oder die Wittig-Reaktion zum Lycopin wird direkt in diesem polaren Lösungsmittel durchgeführt.

Nun kann in verschiedenen Mengenverhältnissen Lycopin zum polaren Lösungsmittel, vorzugsweise als 5 bis 20 %ige Suspension von Lycopin im polaren Lösungsmittel unter Erhitzen isomerisiert werden.

Nun können sich drei verschiedene Varianten anschließen: Zum einen kann die Suspension direkt unter Erhitzen isomerisiert werden. Alternativ wird das Volumen an abdestilliertem Dichlormethan durch Zugabe von Alkohol, beispielsweise Methanol ersetzt und anschließend durch Erhitzen isomerisiert. Bei der dritten Variante wird ein Lösungsmitteltausch auf beispielsweise n-Butanol vorgenommen und dann isomerisiert.

Ausgewertet werden können die Versuche, indem man die Kristalle nach Abkühlen der Suspension abfiltriert, nachwäscht, trocknet, auswiegt und per UV-Messung den Gehalt bestimmt.

Erzeugt man beispielsweise durch Lösungsmitteltausch von z.B. Dichlormethan, in dem Lycopin synthetisiert wird, auf Methanol eine solche Suspension, in der eine beliebige Mischung von all-E-Lycopin mit Z-Isomeren vorliegen kann, und erhitzt diese unter Rückfluss oder auch unter Überdruck auf höhere Temperaturen, so unterliegen nur die nicht-kristallinen Lycopinisomere einer permanenten Isomerisierung, nicht hingegen das Lycopin, welches im Kristall (all-E) eingebaut ist. Immer wenn sich das frei vorliegende Z-Isomer in ein all-E-Isomer umwandelt, wird es in den Kristall eingebaut und ist somit keiner Rückisomerisierung mehr zugänglich.

Eine Mischung von 50 % all-E-Lycopin mit 50 % Z-Isomeren konnte so bis auf einen all-E-Gehalt von 75 % gesteigert werden. Eine vollständige Isomerisierung lässt sich nicht erreichen, da das 5Z-Isomere ähnlich gut kristallisiert wie all-E-Lycopin, so dass das Verhältnis von all-E zu 5Z nicht beeinflusst werden kann. Alle anderen Isomere wandeln sich in diese beiden um. Die Kristallausbeute nach Abfiltration an Lycopin könnte so um 27 bis 35 % gesteigert werden.

Da Lycopin in den meisten Lösungsmitteln nur schwer löslich ist, kann dieses Verfahren prinzipiell in fast jedem Lösungsmittel durchgeführt werden. Die einzige Bedingung ist, dass bei der

gewählten Isomerisierungstemperatur mehr als 70 %, besser mehr als 90 %, des all-E-Lycopins in kristalliner Form vorliegen müssen.

- 5 Durch das Entstehen größerer, definierter Kristalle während der Isomerisierung nahm die Reinheit der Kristalle erheblich zu. In der Folge konnten schon nach der ersten Kristallisation Phosphorwerte von <100 ppm erzielt werden. Die ist höchst erstaunlich, da aus einer Lösung kristallisiert wurde, in  
10 der sich zwei Äquivalente Triphenylphosphan befanden. Normale Lycopin-Qualitäten (ohne Isomerisierung) besitzen um die 1000 ppm Phosphor.

- Insgesamt lassen sich damit die folgenden Vorteile durch die  
15 erfindungsgemäße thermische Isomerisierungsmethode für Lycopin erzielen:

- deutlich höhere Kristallausbeute an kristallinem Lycopin
  - bei der Synthese von Lycopin können kostengünstigere Einsatz-  
20 stoffe eingesetzt werden, da diese nicht mehr E-isomerenrein sein müssen
  - Steigerung des all-E-Anteils
  - Steigerung des Gehaltes
- 25 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie jedoch darauf einzuschränken

#### Beispiele

#### 30 Beispiel 1

- Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C Methanol (330 ml) gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert (als  
35 Azeotrop mit MeOH, 94:6), wobei das abdestillierende Dichlormethanvolumen kontinuierlich durch in den Reaktor einlaufendes Methanol ersetzt wurde. Die entstandene Suspension von Lycopin in Methanol wurde nun 40 h unter Rückfluss erhitzt, wobei nach 16 h und nach 40 h eine HPLC-Analyse durchgeführt wurde: Nach  
40 16 h lag der all-E-Anteil schon bei 67 % und nach 40 h bei 68 %. Der 5Z-Anteil lag die ganze Zeit konstant bei 18 %. Die Suspension wurde nun auf 0°C abgekühlt, abfiltriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 42,3 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von  
45 86 % und einem all-E-Anteil von 76,3 % isoliert werden. Dies entspricht 36,4 g Lycopin.

## Beispiel 2

Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C Methanol (330 ml) gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert (als Azeotrop mit MeOH, 94:6). Die entstandene Suspension von Lycopin in Methanol wurde nun 40 h unter Rückfluss erhitzt, wobei nach 16, 23 und 40 h eine HPLC-Analyse durchgeführt wurde: Nach 16 h lag der all-E-Anteil bei 64 %, nach 23 h bei 66 % und nach 40 h bei 71 %. Die Suspension wurde nun auf 0°C abgekühlt, abfiltriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 42,3 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von 92 % und einem all-E-Anteil von 73,4 % isoliert werden. Dies entspricht 38,9 g Lycopin.

15

## Beispiel 3

Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C Methanol (330 ml) gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert (als Azeotrop mit MeOH, 94:6), wobei das abdestillierende Dichlormethanvolumen kontinuierlich durch in den Reaktor einlaufendes Methanol ersetzt wurde. Die entstandene Suspension von Lycopin in Methanol wurde nun 12 h unter Eigendruck (ca. 3 bar) auf 95°C erhitzt. Die Suspension wurde danach auf 0°C abgekühlt, abfiltriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 39,4 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von 97 % und einem all-E-Anteil von 81,2 % isoliert werden. Dies entspricht 38,2 g Lycopin.

25

## Beispiel 4

Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C Methanol (330 ml) gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert (als Azeotrop mit MeOH, 94:6). Die entstandene Suspension von Lycopin in Methanol wurde nun 12 h unter Eigendruck (ca. 3 bar) auf 95°C erhitzt. Die Suspension wurde danach auf 0°C abgekühlt, abfiltriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 44,0 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von 99 % und einem all-E-Anteil von 79,6 % isoliert werden. Dies entspricht 43,6 g Lycopin.

30

45

## Beispiel 5

Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C Methanol (330 ml) 5 gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert (als Azeotrop mit MeOH, 94:6), wobei das abdestillierende Dichlormethanvolumen kontinuierlich durch in den Reaktor einlaufendes Methanol ersetzt wurde. Die entstandene Suspension von Lycopin in Methanol wurde nun 6 h unter Eigendruck (ca. 5 bar) auf 10 120°C erhitzt. Die Suspension wurde danach auf 0°C abgekühlt, abfiltriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 40,3 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von 85 % und einem all-E-Anteil von 87,5 % isoliert werden. Dies entspricht 35,3 g Lycopin.

15

## Beispiel 6

Zu einer Lösung von Lycopin (44,0 g) mit einem all-E-Gehalt von 53 % in Dichlormethan (317 g) wurde bei 40°C 1-Butanol (330 ml) 20 gegeben und das Dichlormethan anschließend abdestilliert, wobei das abdestillierende Dichlormethanvolumen kontinuierlich durch in den Reaktor einlaufendes 1-Butanol ersetzt wurde. Die entstandene Suspension von Lycopin in 1-Butanol wurde nun 15 h auf 95°C erhitzt. Die Suspension wurde danach auf 0°C abgekühlt, ab- 25 filtriert und mit Methanol gewaschen (4 x 100 ml). Nach Trocknen im Stickstoffgas-Strom konnten 32,9 g Lycopin-Kristallisat mit einem Gehalt von 100 % und einem all-E-Anteil von 87,8 % isoliert werden. Dies entspricht 32,9 g Lycopin.

## 30 Beispiel 7

Vergleich: Ohne den Isomerisierungsschritt konnte lediglich eine Auswaage an kristallinem Lycopin von 30,0 g mit einem Gehalt von 95 % und einem all-E-Anteil von 75,6 % erzielt werden. Dies ent- 35 spricht 28,5 g Lycopin.

40

45



## Patentansprüche

1. Verfahren zur thermischen Isomerisierung einer Mischung von  
5 all-E-Lycopin und seiner Z-Isomere in beliebiger Zusammen-  
setzung unter Steigerung des all-E-Anteils, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass die Isomerisierung in einem polaren Lösungs-  
mittel stattfindet.
- 10 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
die Isomerisierung zwischen 60 und 180°C stattfindet.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
dass die Löslichkeit von all-E-Lycopin bei Raumtemperatur  
15 in dem polaren Lösungsmittel kleiner 0,1 % liegt.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass als Lösungsmittel C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkohole, Dirole,  
Polyole, Amide, Carbonate, Sulfoxide oder Wasser verwendet  
20 werden.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass als Lösungsmittel Methanol, Ethanol, Iso-  
propanol oder Butanol verwendet werden.
- 25 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass bei der gewählten Isomerisierungstemperatur  
mehr als 70 % des all-E-Lycopins in kristalliner Form vor-  
liegt.

30

35

40

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00708

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C5/22 C07C11/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 382 067 A (HOFFMANN LA ROCHE) 16 August 1990 (1990-08-16) cited in the application the whole document	1
A	EP 0 895 997 A (BASF AG) 10 February 1999 (1999-02-10) cited in the application the whole document	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2002

Date of mailing of the international search report

29/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

form on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00708

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0382067	A	16-08-1990	AT 131170 T	15-12-1995
			DE 59009933 D1	18-01-1996
			DK 382067 T3	22-01-1996
			EP 0382067 A1	16-08-1990
			JP 2235894 A	18-09-1990
			JP 2553212 B2	13-11-1996
			US 5166445 A	24-11-1992
			US 5208381 A	04-05-1993
EP 0895997	A	10-02-1999	DE 19734446 A1	11-02-1999
			EP 0895997 A1	10-02-1999
			JP 11130787 A	18-05-1999
			US 6187959 B1	13-02-2001

## INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00708

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07C5/22 C07C11/21

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 382 067 A (HOFFMANN LA ROCHE) 16. August 1990 (1990-08-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1
A	EP 0 895 997 A (BASF AG) 10. Februar 1999 (1999-02-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00708

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0382067 A	16-08-1990	AT 131170 T	15-12-1995
		DE 59009933 D1	18-01-1996
		DK 382067 T3	22-01-1996
		EP 0382067 A1	16-08-1990
		JP 2235894 A	18-09-1990
		JP 2553212 B2	13-11-1996
		US 5166445 A	24-11-1992
		US 5208381 A	04-05-1993
EP 0895997 A	10-02-1999	DE 19734446 A1	11-02-1999
		EP 0895997 A1	10-02-1999
		JP 11130787 A	18-05-1999
		US 6187959 B1	13-02-2001

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**